

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平9-208476

(43) 公開日 平成9年(1997)8月12日

(51) Int.Cl. ⁴	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
A 6 1 K 31/725			A 6 1 K 31/725	
9/08			9/08	U
31/545	AD Z		31/545	AD Z
45/06			45/06	

審査請求 未請求 請求項の数 2 F D (全 6 頁)

(21) 出願番号 特願平8-31220

(22) 出願日 平成8年(1996)1月26日

(71) 出願人 000169880

高田製薬株式会社

東京都台東区烏越2丁目13番10号

(72) 発明者 土井 憲豪

埼玉県朝霞市根岸台7-25-11

(72) 発明者 幾田 尚人

埼玉県大宮市土呂町1-6-6 大宮土呂
駅前ハイツ507号

(72) 発明者 宮崎 博之

埼玉県上尾市春日1-2-17 日建シェ
ワ1-206

(74) 代理人 弁理士 川上 宜男 (外1名)

(54) 【発明の名称】 腹腔内投与用医薬組成物

(57) 【要約】

【課題】 術後の細菌感染症の予防、治療に用いられる
抗菌性物質含有製剤の改良。

【解決手段】 抗菌性物質含有製剤にヒアルロン酸もし
くはその塩を添加せしめることにより、抗菌性物質の局
所滞留時間が高められた腹腔内投与用医薬組成物。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 抗菌性物質とヒアルロン酸もしくはその塩とを内容成分として含有することを特徴とする腹腔内投与用医薬組成物。

【請求項2】 上記組成物が凍結乾燥により得られたものである請求項1記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、抗菌性物質を含有する医薬組成物に関するものであり、詳しくは、医療の分野で使用される抗菌性物質とヒアルロン酸もしくはその塩とを含有する腹腔内投与用医薬組成物に関する。

【0002】

【従来の技術】腹膜炎は消化管穿孔や消化管手術後の縫合不全などを原因として主に腸内常在菌により発症する腹膜のびまん性の細菌感染症で、最も頻度の高いものの一つである。

【0003】腸内常在菌は、その約70%がグラム陰性菌、残りの約30%がグラム陽性菌とされており、最近ではメチシリン耐性ブドウ球菌も含めたグラム陽性菌も問題とされるが、従来腹膜炎の治療薬としては、グラム陰性菌を標的にした抗菌性物質を第一選択剤とされることが多い。そして従来の投与方法は多く静脈内投与を行っているため、グラム陰性菌に対して抗菌性物質を使用する際には常に最少発育阻止濃度以上の濃度が必要のため頻回投与が必要であった。例えば、開腹手術の場合、手術時での感染を防ぐ目的で術前および術後に抗菌性物質を静脈注射や点滴静注により投与しているが、全身投与となるため、術部における有効濃度を維持するためには多量の抗菌性物質を投与しなければならず、そのため副作用や菌交替をひきおこしやすく、その治療には限界があり、また、有効濃度を維持出来ないときは、術部の感染を伴う危険性があった。特に、抗菌性物質を点滴静注する場合には、多くの場合、有効濃度を維持するため注入速度の調節等を行いながら、30分～2時間かけて投与している。このため、医療機関においては、準備操作の繁雑さやその投与のために長時間にわたって人的に拘束されるなどの問題があった。

【0004】ところで、ヒアルロン酸は、1942年Balazsらによって関節疾患治療薬として外傷性関節炎、変形性関節症、関節切開術後切開などのパンヌス形成の抑制、関節拘縮の進行防止などに使用することが提案され(Balazs, E. A., et al. : Thesis, University of Budapest, Faculty of medicine, 1942 参照)、最近、国内でもヒトの変形性膝関節症や肩関節周囲炎の治療薬として使用されるようになってきた。特に、鶏冠から抽出・精製したヒアルロン酸ナトリウムの注射液が、膝及び肩の関節炎の治療に用いられ、その効果が高く評価され、多くの患者の苦痛をやわらげ、生活の質を高めるために寄与している。

【0005】また最近、微生物醗酵法由来のヒアルロン酸ナトリウムが製造されるようになり、その平均分子量が160万～250万のものが治療に用いられつつある。ヒアルロン酸ナトリウムは水溶液状態において粘稠性を有し、粘膜組織等への付着性が高く、かつ生理食塩液、注射用水等には希釈されにくいという特性を持っている。

【0006】

【発明の開示】本発明者らは、上記医薬品として有用性を増しつつあるヒアルロン酸とその特性に着目し、従来の抗菌性物質含有製剤の問題点を改善するため鋭意研究を行ったところ、当該抗菌性物質含有製剤にヒアルロン酸を添加せしめたところ、腹腔内投与用のものとして好適な抗菌性物質含有製剤を開発することに成功した。本発明は、かかる知見に基づくものである。

【0007】すなわち、本発明は、抗菌性物質とヒアルロン酸もしくはその塩とを内容成分として含有することを特徴とする腹腔内投与用医薬組成物を提供するものである。以下、本発明を詳細に説明する。本発明に係る腹腔内投与用組成物は、特に術後の細菌感染によってしばしば発症する腹膜炎等の予防あるいは治療を目的として主に次の投与方法により腹腔内に直接投与される。

【0008】1. 開腹手術の段階で使用する場合、凍結乾燥によって得られた本発明に係る医薬組成物に注射用水または生理食塩液を加えて使用濃度に溶解する。開腹手術後縫合する前に、この注射液を腹腔内に分散注入する。

2. 開腹手術後の段階で使用する場合、凍結乾燥によって得られた本発明に係る医薬組成物に注射用水または生理食塩液を加えて使用濃度へ溶解する。この液剤を腹腔内に注入する。

【0009】本発明に係る腹腔内投与用組成物の治療上の特徴は、ヒアルロン酸もしくはその塩が高分子物質でありながら、極めて安全性が高いこと、腹腔内に投与された場合、腹膜表面等に均一に被覆されるためヒアルロン酸と共に投与された抗菌性物質が長時間局所に滞留せしめられることによって細菌感染の予防ないし治療に顕著な効果を発揮することである。本発明におけるヒアルロン酸もしくはその塩としては、その由来あるいは特定の平均分子量のものに限定されるものではなく、通常入手出来るものであればよく、一般には入手が容易な鶏冠由来もしくは微生物由来のヒアルロン酸のいずれかが多く用いられる。ヒアルロン酸もしくはその塩の濃度としては液剤全量に対し0.2%～2%の含有量で十分な効果を得ることができ、通常好ましくは0.5%～1%の含有量で調製される。

【0010】ヒアルロン酸もしくはその塩は一般的に不安定な化合物であり、最も安定な化合物は、ヒアルロン酸ナトリウム塩である。しかし、このナトリウム塩も溶液の状態では必ずしも安定とはいえず、また、ヒアルロ

ン酸の分子量が大きくなるほど安定性が低下する傾向を示すため、本発明に係る医薬組成物の使用法としては、ヒアルロン酸もしくはその塩と抗菌性物質とを含有する溶液を凍結乾燥し、この凍結乾燥した製剤を使用時に溶解して投与することが好ましい。

【0011】また、本発明に用いられる抗菌性物質としては、特に限定されるものでなく通常用いられている塩酸セフトリアム、セフトリアキソンナトリウム、セフォジジムナトリウム等の抗生物質の他、ノルフロキサシン、オフロキサシン、レボフロキサシン等の合成抗菌剤を用いることも出来る。本発明におけるヒアルロン酸もしくはその塩の毒性に関しては、例えば、微生物醗酵法由来の分子量160万～230万のヒアルロン酸ナトリウムの100mg/kgおよび200mg/kg相当量を雌雄ラットの腹腔内に投与したところ、ヒアルロン酸ナトリウムに起因したと考えられる副作用の発現はみられず、また死亡例も全く認められなかった。従って、ヒアルロン酸ナトリウムのLD50値は雌雄共に200mg/kgを上回る安全性の高い物質であることが確認された。

【0012】次に本発明の実施例を比較例と共に示し、本発明を更に具体的に説明するが、本発明はこれらの実施例によって限定されるものではない。なお、以下の各実施例および各比較例においては、平均分子量190万のヒアルロン酸ナトリウムを用いた。

【0013】

【実施例】

【実施例1】

処方	
セファゾリンナトリウム	2.00 g
ヒアルロン酸ナトリウム	2.00 g
塩化ナトリウム	1.20 g
リン酸水素ナトリウム	0.28 g
結晶リン酸二水素ナトリウム	0.04 g
注射用水	適量
全量	1000.00 g

PH: 7.35

製法

上記処方により調製した溶液をろ過滅菌した後、所定量をガラス製バイアルに充填し、次にこれを凍結乾燥し、密封した。以下の各実施例は、いずれも同様の調製法により凍結乾燥品とした。

【0014】【実施例2】

処方	
セフメタゾールナトリウム	2.00 g
ヒアルロン酸ナトリウム	2.00 g
塩化ナトリウム	1.20 g
リン酸水素ナトリウム	0.28 g
結晶リン酸二水素ナトリウム	0.04 g
注射用水	適量

全量 1000.00 g

PH: 7.38

【0015】【実施例3】

処方	
セファゾリンナトリウム	2.00 g
ヒアルロン酸ナトリウム	2.00 g
注射用水	適量
全量	1000.00 g

【0016】【実施例4】

処方	
セフメタゾールナトリウム	2.00 g
ヒアルロン酸ナトリウム	2.00 g
注射用水	適量
全量	1000.00 g

【0017】【実施例5】

処方	
セフトキシムナトリウム	2.00 g
ヒアルロン酸ナトリウム	2.00 g
注射用水	適量
全量	1000.00 g

【0018】【実施例6】

処方	
ラタモキシムナトリウム	2.00 g
ヒアルロン酸ナトリウム	2.00 g
注射用水	適量
全量	1000.00 g

【0019】【実施例7】

処方	
フロモキシムナトリウム	2.00 g
ヒアルロン酸ナトリウム	2.00 g
注射用水	適量
全量	1000.00 g

以上、実施例3～実施例7は、いずれも再溶解時に、ヒアルロン酸ナトリウム濃度として0.2%の溶液として使用するよう設定した。

【0020】【実施例8】

処方	
セファゾリンナトリウム	2.00 g
ヒアルロン酸ナトリウム	5.00 g
注射用水	適量
全量	2000.00 g

【0021】【実施例9】

処方	
セフメタゾールナトリウム	2.00 g
ヒアルロン酸ナトリウム	5.00 g
注射用水	適量
全量	2000.00 g

【0022】【実施例10】

処方	
セフトキシムナトリウム	2.00 g

ヒアルロン酸ナトリウム	5.00	g
注射用水	適量	
全量	2000.00	g

【0023】[実施例11]

処方

ラタモキシセフナトリウム	2.00	g
ヒアルロン酸ナトリウム	5.00	g
注射用水	適量	
全量	2000.00	g

【0024】[実施例12]

処方

フロモキシセフナトリウム	2.00	g
ヒアルロン酸ナトリウム	5.00	g
注射用水	適量	
全量	2000.00	g

以上実施例8～実施例12は、いずれも再溶解時に、ヒアルロン酸ナトリウム濃度として0.5%の溶液として使用するよう設定した。

【0025】[実施例13]

処方

セファゾリンナトリウム	2.00	g
ヒアルロン酸ナトリウム	9.00	g
注射用水	適量	
全量	3000.00	g

【0026】[実施例14]

処方

セフメタゾールナトリウム	2.00	g
ヒアルロン酸ナトリウム	9.00	g
注射用水	適量	
全量	3000.00	g

【0027】[実施例15]

処方

セフォタキシムナトリウム	2.00	g
ヒアルロン酸ナトリウム	9.00	g
注射用水	適量	
全量	3000.00	g

【0028】[実施例16]

処方

ラタモキシセフナトリウム	2.00	g
ヒアルロン酸ナトリウム	9.00	g
注射用水	適量	
全量	3000.00	g

【0029】[実施例17]

処方

フロモキシセフナトリウム	2.00	g
ヒアルロン酸ナトリウム	9.00	g
注射用水	適量	
全量	3000.00	g

以上実施例13～実施例17は、いずれも再溶解時に、ヒアルロン酸ナトリウム濃度として0.9%の溶液とし

て使用するよう設定した。

【0030】

【比較例】

【比較例1】

処方

ヒアルロン酸ナトリウム	2.00	g
塩化ナトリウム	8.00	g
リン酸水素ナトリウム	1.40	g
結晶リン酸二水素ナトリウム	0.20	g
注射用水	適量	

全量	1000.00	g
----	---------	---

製法

上記処方により溶液を調製し、常法により滅菌後、所定量をガラス製バイアルに充填した。

【0031】[比較例2]

処方

セファゾリンナトリウム	2.00	g
生理食塩液	適量	
全量	1000.00	g

20 製法

上記処方により溶液調製後、直ちに使用した。以下の各比較例についても、同様に調製した。

【0032】[比較例3]

処方

セフメタゾールナトリウム	2.00	g
生理食塩液	適量	
全量	1000.00	g

【0033】[比較例4]

処方

セフォタキシムナトリウム	2.00	g
生理食塩液	適量	
全量	1000.00	g

【0034】[比較例5]

処方

ラタモキシセフナトリウム	2.00	g
生理食塩液	適量	
全量	1000.00	g

【0035】[比較例6]

処方

フロモキシセフナトリウム	2.00	g
生理食塩液	適量	
全量	1000.00	g

【0036】[試験方法]

安定性試験：本試験は実施例1、実施例2に記載の凍結乾燥製剤及び比較例1に記載の液剤について、それぞれ40℃、3箇月間でのヒアルロン酸ナトリウム（分子量変化率）および抗菌性物質（力価残存率）の安定性を観察した。その結果を表1（ヒアルロン酸ナトリウムの分子量変化率）及び表2（抗菌性物質の力価残存率）に示す。

腹腔内投与試験：本試験は実施例3～実施例17に記載の凍結乾燥製剤をヒアルロン酸ナトリウム濃度が、実施例3～実施例7は0.2%に、実施例8～実施例12は0.5%に、実施例13～実施例17は0.9%になるように再溶解したもの、及び比較例2～比較例6に記載の各調製液をそれぞれラット腹腔内に投与し、抗菌性物質の生物学的半減期及び投与24時間後の腹腔内滞留量を測定した。その結果を表3及び表4に示す。*

*【0037】〔試験結果〕

【表1】表1

ヒアルロン酸ナトリウムとセファゾリンナトリウムとの凍結乾燥製剤（実施例1）、ヒアルロン酸ナトリウムとセフメタゾールナトリウムとの凍結乾燥製剤（実施例2）及び比較例1の溶液それぞれのヒアルロン酸ナトリウムの分子量の変化

	平均分子量(変換率)		
	実施例1	実施例2	比較例1
イニシャル	188.26	188.67	190.26
40℃, 2箇月	182.76(1.9%)	185.23(1.8%)	168.37(11.5%)
40℃, 3箇月	178.29(4.3%)	180.37(4.4%)	154.46(18.8%)

【0038】

【表2】表2

セファゾリンナトリウムとヒアルロン酸ナトリウムとの凍結乾燥製剤（実施例1）とセフメタゾールナトリウムとヒアルロン酸ナトリウムとの凍結乾燥製剤（実施例2）のセファゾリンナトリウム力価及びセフメタゾールナトリウム力価の変化

	力価残存率	
	実施例1	実施例2
イニシャル	100%	100%
40℃, 2箇月	98.8%	98.5%
40℃, 3箇月	98.4%	97.9%

※【0039】安定性試験：表1から明らかな通り、本発明の凍結乾燥されたものは、溶液状態のものに比べ、ヒアルロン酸ナトリウムの安定性が高いことが認められた。また、表2から明らかな通り、抗菌性物質の力価は3箇月にわたり高く維持されることが認められた。

【0040】

【表3】表3

生物学的半減期〔平均値(hr)±S.E.〕

※30

抗菌性物質	溶媒	生理食塩液	ヒアルロン酸ナトリウム生理食塩液		
			0.2%	0.5%	0.9%
セファゾリンナトリウム	比較例2	0.82±0.089	実施例3 1.02±0.084	実施例8 1.08±0.023	実施例13 1.84±0.188
セフメタゾールナトリウム	比較例3	0.73±0.041	実施例4 1.03±0.084	実施例9 1.38±0.132	実施例14 1.83±0.073
セフォキシムナトリウム	比較例4	1.03±0.299	実施例5 1.09±0.049	実施例10 2.09±0.449	実施例15 2.84±0.650
ラクモキシセフナトリウム	比較例5	0.68±0.134	実施例6 1.02±0.122	実施例11 1.13±0.203	実施例16 2.26±0.245
フロモキシセフナトリウム	比較例6	0.48±0.097	実施例7 0.70±0.118	実施例12 0.85±0.189	実施例17 1.65±0.477

【0041】

【表4】表4

投与24時間後の腹腔内滞留率〔平均値(%)±S.E.〕

抗菌性物質	生理食塩液	ヒアルロン酸ナトリウム生理食塩液		
		0.2%	0.5%	0.9%
セファゾリン ナトリウム	比較例 2 0	実施例 3 0	実施例 8 0.44±0.441	実施例 13 2.19±1.153
セフメタゾール ナトリウム	比較例 3 0	実施例 4 0	実施例 9 0	実施例 14 3.91±1.629
セフォキシム ナトリウム	比較例 4 0	実施例 5 0	実施例 10 1.13±0.534	実施例 15 4.28±3.668
ラタモキシフ ナトリウム	比較例 5 0	実施例 6 0	実施例 11 1.55±0.854	実施例 16 5.75±2.978
フロモキシフ ナトリウム	比較例 6 0	実施例 7 0	実施例 12 0.27±0.158	実施例 17 1.71±1.387

【0042】腹腔内投与試験：表3及び表4の各データから明らかな通り、各抗菌性物質（4セファゾリンナトリウム、セフメタゾールナトリウム、セフォキシムナトリウム、ラタモキシフナトリウム及びフロモキシフナトリウム）を含有する本発明の凍結乾燥製剤は、生理食塩液に溶かしたものに比べて、生物学的半減期が0.9%ヒアルロン酸ナトリウム生理食塩溶液の場合、2倍以上に向上していることが認められた（表3）。また投与24時間後の腹腔内滞留率は、各比較例においてはすべて0を示しているのに対して、本発明の0.9%ヒアルロン酸ナトリウム生理食塩溶液の場合、1.71～5.75%であった。

【0043】

【発明の効果】以上から明らかな通り、本発明の腹腔内投与組成物は、ヒアルロン酸の濃度に依存して抗菌性物質の腹腔内滞留時間の明らかな延長効果が認められた。また、凍結乾燥製剤とすることにより安定性にすぐれ、かつ使用時にヒアルロン酸の投与濃度を任意に調整することができ、抗菌性物質の血清中への移行をコントロールすることが出来るものである。したがって、本発明の腹腔内投与組成物は、従来の抗菌性物質製剤の大量投与による副作用が大幅に軽減され医薬として極めて高い価値を有するものである。

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

☐ BLACK BORDERS

☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES

☐ FADED TEXT OR DRAWING

☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING

☐ SKEWED/SLANTED IMAGES

☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS

☐ GRAY SCALE DOCUMENTS

☐ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT

☐ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY

☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.

THIS PAGE BLANK (USPTO)